

Szegedi Tudományegyetem
Gyógyszertechnológiai Intézet

Ph.D. értekezés tézisei

**In situ gélesedő liotróp folyadékkristályos rendszerek
előállítása és vizsgálata**

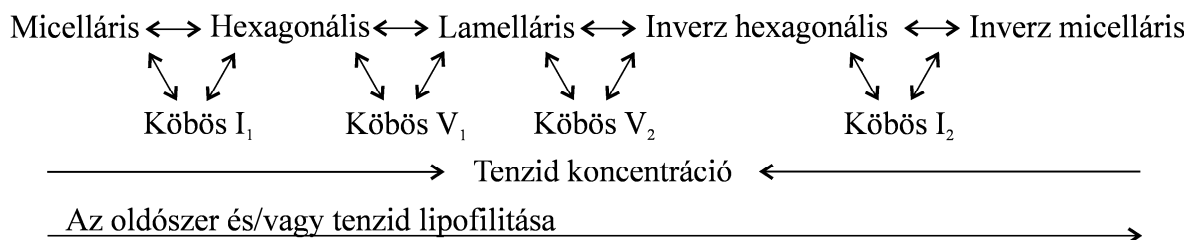
Fehér András

Szeged
2006.

BEVEZETÉS

Az *in situ* gélesedő terápiás rendszerek – melyeknek kezdeti kis viszkozitása a felhasználás során ugrásszerű növekedést mutat – egyre nagyobb jelentőséggel bírnak dermális, nazális, szemészeti, orális, bukkális, vaginális, rektális és parenterális alkalmazási területeken. A gélesedést kiváltó faktor lehet a kémhatásban, az ionerősségben, az oldószer koncentrációjában és a hőmérsékletben bekövetkező változás. Az *in situ* gélesedő rendszerek számos előnyös tulajdonsággal rendelkeznek. Bizonyos esetekben a szisztémásan alkalmazott hatóanyag nem képes elérni a szükséges koncentrációt és/vagy tartózkodási időt a kezelni kívánt területen. Ez a jelenség azonban nagymértékben orvosolható, ha a hatóanyagot helyileg alkalmazható *in situ* gélesedő terápiás rendszerben dolgozzuk fel. Az alacsony kiindulási viszkozitásuknak köszönhetően ezek a készítmények könnyen az alkalmazás helyére injektálhatóak, ahol a fiziológias körülményekkel találkozva szol-gél átalakuláson mennek keresztül. A megnövekedett viszkozitás biztosítja a szükséges tartózkodási időt, míg a hatóanyag helyi liberációja pedig a megfelelő koncentrációt. Ezáltal a beteg terület célzott kezelése, tartós hatás, a szisztémás kezeléshez képest alacsonyabb hatóanyag-dózis, mellékhatások számának csökkenése és kedvezőbb beteg compliance érhető el.

A liotróp folyadékkristályok általában vízből, egy vagy két tenzidből és esetleg olajból képződnek egy meghatározott koncentráció és hőmérséklet-tartományban. Az oldószer koncentrációjától függően különböző folyadékkristályos szerkezetek – úgynevezett mezofázisok – keletkeznek. Az 1. ábra a lehetséges folyadékkristályos fázisokat mutatja be a koncentráció és tenzid polaritásának függvényében. Látható, hogy a tenzid koncentrációjának csökkenésével – azaz az oldószer koncentrációjának növekedésével – térben egyre rendezettebb és ezáltal nagyobb viszkozitású fázisok jelennek meg.



1. ábra. Liotróp folyadékkristályos mezofázisok.

E viselkedés alapján kis viszkozitású *in situ* gélesedő liotróp folyadékkristály prekoncentrátumok állíthatók elő, melyek az alkalmazás helyén testnedvekkel érintkezve nagy viszkozitású folyadékkristályos fázist képeznek.

CÉLKITŰZÉS

Kísérleti munkám célkitűzései az alábbiakban foglalhatók össze:

- előkísérletek alapján a megfelelő komponensek kiválasztása (fiziológiailag jól tolerálható tenzidek és olajok), melyek keverékei liotróp folyadékkristályos rendszert képeznek vizes környezetben;
- háromszögdiagramok segítségével az optimális tenzid-olaj arány meghatározása;
- a vízmentes folyadékkristály prekoncentrátumok vízfelvételének vizsgálata;
- a víztartalomnak a folyadékkristályos szerkezetre gyakorolt hatásának vizsgálata direkt valamint indirekt módszerek felhasználásával:
 - direkt módszer: polarizációs mikroszkópia,
 - indirekt módszer: rotációs és oszcillációs reológia, termoanalitikai (DSC) vizsgálatok;
- hatóanyagok inkorporálása a vízmentes prekoncentrátumokban;
- *in vitro* hatóanyagfelszabadulási vizsgálatok:
 - diffúziós cella,
 - módosított Kirby-Bauer korong diffúzió;
- az alkalmazott komponensek, a kialakuló folyadékkristályos fázisok valamint a hatóanyagfelszabadulási vizsgálatok eredményei közötti összefüggések megállapítása.

FELHASZNÁLT ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Anyagok

Hatóanyagként metronidazol-benzoátot (Ph. Eur. 4) alkalmaztam 3,5 % koncentrációban. A hordozó egy nemionos tenzid: Cremophor EL (polyoxyl 35 castor oil USP/NF) vagy Cremophor RH40 (polyoxyl 40 hydrogenated castor oil USP/NF) és egy olaj: semleges olaj

(Ph. Eur. 4) vagy izopropil-mirisztát (Ph. Eur. 4) 4:1 arányú keveréke volt. A felhasznált tenzideket és olajokat illetve azok arányát háromszögdiagramok segítségével határoztam meg.

Módszerek

Minták előállítása

Hatóanyagot tartalmazó és hatóanyagmentes mintákat állítottam elő. A hatóanyagtartalmú minták előállítása során a metronidazol-benzoátot a tenzid-olaj keverékben oldottam fel, majd a szükséges mennyiségű vizet kis részletekben és keverés közben adagoltam a rendszerhez. Annak érdekében, hogy a víztartalomnak a folyadékkristályos szerkezetre gyakorolt hatását tanulmányozhassam, különböző víztartalmú (10 % - 90 %) mintákat készítettem, miközben az olaj:tenzid arányt az állandó 1:4 értéken tartottam. A mintákat lezártam és 1 hétig szobahőmérsékleten tároltam. Stabilitásukat a fázisszétválásra utaló jelek megfigyelésével rendszeresen ellenőriztem.

A vízmentes folyadékkristály prekoncentrátumok vízfelvételének vizsgálata

A minták vízfelvételének mechanizmusát az Enslin-szám meghatározására szolgáló készülékkel vizsgáltam. A készülék egy üvegszűrőből és a hozzá gumicsővel rugalmasan csatlakoztatott pipetából áll. A pipetta vízszintes helyzetben az üvegszűrővel egy magasságban helyezkedik el. A berendezést buborékmentesen feltöltöttem vízzel, majd 1 g vízmentes mintát helyeztem a G1-es üvegszűrő felületére és a minta által felszívott víz mennyiségét vizsgáltam az idő függvényében. A meghatározás ideje 2 óra volt.

Polarizációs mikroszkópia

A minták szerkezetét polarizációs mikroszkóppal (Leica Q500 MC képanalizátor) keresztezett polarizátorok között szobahőmérsékleten vizsgáltam. Az alkalmazott nagyítás 40x-es volt.

Reológiai vizsgálatok

A reológiai méréseket RheoStress 1 HAAKE reométerrel végeztem. Kúp-lap mérőberendezést használtam, ahol a kúp szöge 1° a minta vastagsága pedig 0,048 mm volt a kúp közepén mérve. A mérések 25°C -on történtek. A párolgás megakadályozása érdekében a mintákat vízgőzzel telített térben tartottam a mérés során. Az első lépésben a lineáris viszkoelasztikus tartományt határoztam meg, melynek során a komplex modulusz (G^*) változását vizsgáltam a nyírófeszültség (τ) függvényében egy adott frekvencia értéken

($f=1$ Hz). Ezen mérések alapján a nyírófeszültség értékét 2,5 Pa-on rögzítettem a dinamikus teszt során, mivel ez az érték minden esetben a lineáris tartományon belül helyezkedett el, majd a tárolási (G') és a veszteségi (G'') moduluszt vizsgáltam a frekvencia függvényében. Az oszcillációs vizsgálatok mellett az egyes minták folyás- és viszkozitásgörbéit is felvettem. Ezek során a nyírási sebességgrádiens 0,1-től 100 1/s-ig (felszálló ág), majd 100-tól 0,1 1/s-ig (leszálló ág) változtattam. A nyírás ideje 300 s volt mindkét szegmensben.

DSC vizsgálatok

A méréseket Mettler-Toledo DSC 821e berendezéssel végeztem. A mintákat (5-10 mg) alumínium tégelybe mértem be, melyeket ezután préseléssel azonnal légmentesen zártam. Referenciaként egy üres tégelyt használtam. A mintákat -5 °C/perc fűtési sebességgel -40 °C-ra hűtöttem le, 2 percig ezen a hőmérsékleten tartottam, majd 5 °C/perc fűtési sebességgel 25 °C-ra melegítettem őket. A hőáram mennyiségét mértem a hőmérséklet függvényében.

***In vitro* hatóanyagfelszabadulás vizsgálata**

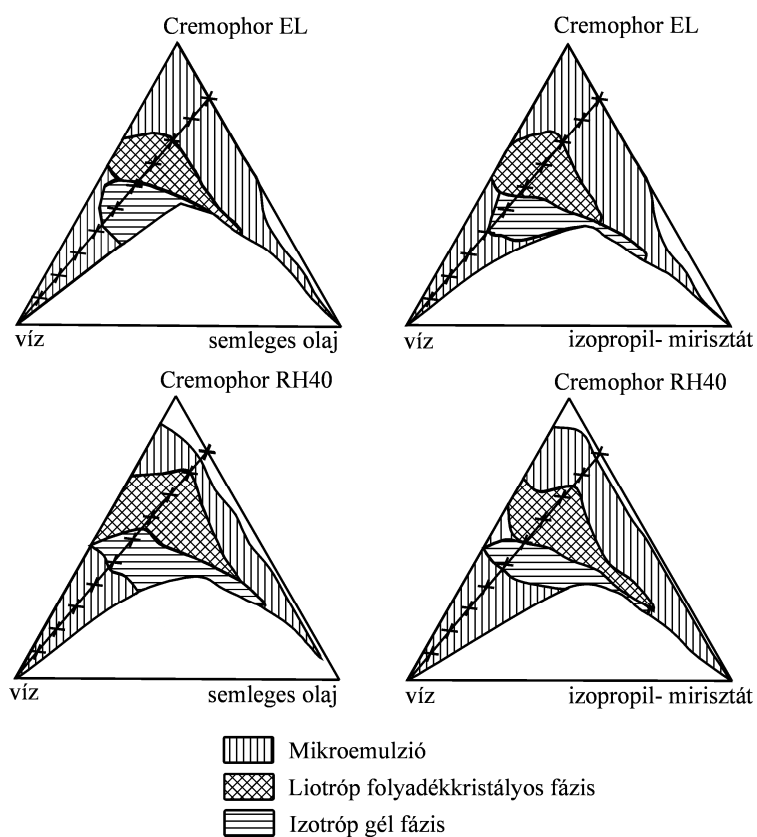
Az *in vitro* hatóanyagfelszabadulási vizsgálatokat vertikális diffúziós cella (Hanson Microette System, Hanson Research Corporation) segítségével végeztem. 0,4 g mintát helyeztem donor fázisként a Porafil membránszűrő felületére, melynek pórusátmérője $0,45\text{ }\mu\text{m}$, az effektív diffúziós felülete pedig $1,767\text{ cm}^2$ volt. Akceptor fázisként 10 m/m\% -os alkoholt alkalmaztam. A méréseket 25°C -on 6 órán keresztül végeztem. A metronidazol-benzoát mennyiségi meghatározása spektrofotometriásan (Unicam Helios α) $\lambda=318\text{ nm}$ hullámhosszon történt.

Módosított Kirby-Bauer korong diffúzió

A vizsgálatokat *Fusobacterium varium* ATCC 27725 tesztörzs felhasználásával végeztem. Véres agaros petri-csészékben 6 db 9 mm átmérőjű lyukat készítettem, melyeket pontosan mért $0,2\text{ g}$ mintával töltöttem meg. A petri-csészéket anaerob körülmények között 37 °C-on 72 óráig inkubáltam. A minták körül kialakuló gátlási zónák átmérőjét vonalzóval határoztam meg.

EREDMÉNYEK

A vizsgált terner rendszerek fázisdiagramjai



2. ábra. A vizsgált terner rendszerek fázisdiagramjai.

Az előkísérletek eredményei alapján a semleges olaj és az izopropil-mirisztát bizonyult a legalkalmasabb olaj komponensnek a Cremophor EL és Cremophor RH40 emulgensként történő alkalmazása esetén. A 2. ábrán a vizsgált terner rendszerek fázisdiagramjai láthatóak. Annak érdekében, hogy a víz koncentrációjának hatását vizsgálhassam, a 4:1 tenzid:olaj aránnyal jellemezhető összetételeket választottam ki, mivel ebben az esetben számos víz hatására bekövetkező fázisátalakulás volt megfigyelhető. Az összetételeket és jelölésüket az I. táblázatban foglaltam össze.

I. táblázat. A vizsgált rendszerek összetétele.

Rendszer	Tenzid	Olaj
I.	Cremophor EL (polyethoxylated 35 castor oil)	80 % Semleges olaj 20 %
II.	Cremophor EL (polyethoxylated 35 castor oil)	80 % Izopropil-mirisztát 20 %
III.	Cremophor RH40 (polyethoxylated 40 hydrogenated castor oil)	80 % Semleges olaj 20 %
IV.	Cremophor RH40 (polyethoxylated 40 hydrogenated castor oil)	80 % Izopropil-mirisztát 20 %

Minta száma	Tenzid	Olaj	Víz
1	80 %	20 %	0 %
2	72 %	18 %	10 %
3	64 %	16 %	20 %
4	56 %	14 %	30 %
5	48 %	12 %	40 %
6	40 %	10 %	50 %
7	32 %	8 %	60 %
8	24 %	6 %	70 %
9	16 %	4 %	80 %
10	8 %	2 %	90 %

A vízmentes folyadékkristály prekoncentrátumok vízfelvételének vizsgálata

A vízfelvétel mechanizmusának ismerete fontos lehet, mivel annak iránya a hatóanyagfelszabadulásával ellentétes, így mértéke befolyásolhatja a hatóanyag liberációját. A vízmentes minták vízfelvételét vizsgáltam különböző olajok és tenzidek illetve különböző arányú tenzid-keverékek alkalmazása esetén. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a felvett víz mennyisége nőtt a Cremophor EL tartalom növekedésével.

Polarizációs mikroszkópia

A polarizációs mikroszkópos vizsgálatok során különböző víztartalmú mintákat vizsgáltam és folyadékkristályos szerkezetüket azonosítottam. Az eredmények alapján látható, hogy a 10 % - 40 % vizet tartalmazó rendszerek mutattak anizotróp viselkedést. Ezalatt a koncentráció alatt az optikailag izotróp vízmentes mintákat reverz micelláris oldatként, a víztartalmúakat pedig v/o mikroemulzióként írtam le. Azonban a Cremophor RH40 tartalmú

vízmentes minták esetén az emulgens és az olaj nem elegyedett egymással, így kétfázisú rendszert képeztek. Kis mennyiségű víz hozzáadására ezek az összetételek is v/o mikroemulziót képeztek. Az optikailag anizotróp folyadékkristályos tartományban alacsonyabb – mintegy 20 % víztartalomnál a minták lamelláris szerkezettel rendelkeztek. A víztartalom növekedésével fázisátalakulás lépett fel: a lamelláris fázis hexagonálissá alakult. A víz mennyiségét tovább növeleve – általában 40 % és 50 % víztartalom között – izotróp gél fázis jelentkezett, mely további hígításra o/v mikroemulzióvá alakult.

Reológiai vizsgálatok

A reológiai vizsgálatok során kapott adatok jó egyezést mutattak a polarizációs mikroszkópia eredményeivel. A folyási tulajdonságoknak víz hozzáadására bekövetkezett változásai mind a négy rendszer esetében hasonlóak voltak. Azonban meg kell jegyezni, hogy a III/1-es és a IV/I-es rendszerek az emulgens és az olaj kétfázisú keverékei voltak, így reológiai viselkedésük eltért a másik két vízmentes mintától. 10 % víztartalom esetén ideálviszkózus viselkedést figyeltem meg, amely többek között a micelláris oldatokra és a mikroemulziókra jellemző. Növekvő víztartalomnál a koherens szerkezet megjelenésének köszönhetően tixotróp tulajdonságok jelentek meg. A tixotróp terület nagysága maximumgörbe szerint változott a víztartalommal, jelezve a lamelláris, hexagonális, izotróp gél fázis és o/v mikroemulziós fázis megjelenését.

A folyásgörbék felvétele mellett a minták viszkoelasztikus viselkedését is vizsgáltam oszcillációs tesztek segítségével. Németh és mtsai kidolgoztak egy oszcillációs reológiai módszert a lamelláris folyadékkristályos fázis azonosítására. 10 % víztartalom esetén a veszteségi modulusz (G'') értéke nagyobb volt mint a tárolási modulusz (G'), azaz a rendszer plasztikus tulajdonságokat mutatott. 20 % víztartalomnál G' értéke mintegy egy nagyságrenddel meghaladta G'' -ét és a G'' görbe minimum értékkel rendelkezett. Ez a jelenség megegyezik Németh és mtsai lamelláris fázisra tett megfigyeléseivel. Ha a víz koncentrációja elérte a 30 %-ot nagyobb G' értékeket figyeltem meg, amely az elasztikusabb hexagonális fázis jelenlétére utalt.

DSC vizsgálatok

A DSC vizsgálatok során a különböző víztartalmú mintákat vizsgáltam. A víz megfagyása és olvadása által okozott éles endoterm és szélesebb exoterm csúcs csak egy bizonyos

víztartalom fölött jelentkezett. A jelenség oka, hogy egy meghatározott víztartalom alatt erős kölcsönhatás alakul ki a tenzid- és a vízmolekulák között. A víznek ezt a típusát kötött víznek nevezik és feltételezés szerint a tenzidmolekulák körül kialakuló hidrátburkot alkotja. Amennyiben a tenzidmolekuláknak vízzel való telítése megtörtént, egy másik víz-típus – a szabad víz – jelenik meg, mely a tiszta vízre jellemző tulajdonságokat mutat. A termogramok alapján a víz olvadási entalpiáját ($\Delta H_{f(exp)}$) kiszámítottam és a víztartalom függvényében ábrázoltam. A mért entalpiaváltozás és a víz koncentrációja között lineáris összefüggést állapítottam meg. Az illesztett egyenesek egyenlete segítségével kiszámítottam a 0 J/g entalpiához tartozó víztartalmat és a 100 % vizet tartalmazó rendszer olvadási entalpiáját. A 0 J/g olvadási értékre extrapolált víztartalom értékek összhangban voltak a polarizációs mikroszkópia és a reológiai mérések által kimutatott lamelláris-hexagonális fázisátalakulással. A 100 % víztartalomra számolt olvadási entalpia értékek pedig hasonlóak voltak a tiszta vízre jellemző értékhez (320 J/g). A kapott adatok alapján kiszámítottam a kötött és szabad víz arányát. Ismerve a kötött víz mennyiségét és a minták összetételét, vizsgáltam, hogy hogyan változik a tenzid:kötött víz arány a víztartalom növekedésével. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a tenzidmolekulák vízzel történő telítése után és 80 % víztartalom alatt a hidrátburkot alkotó kötött víz mennyisége gyakorlatilag független volt a minták teljes víztartalmától. 80 % víztartalom fölött a tenzidmolekulákhoz kötött víz mennyiségének csökkenése azzal magyarázható, hogy ezek a minták már a kolloid rendszerek határán helyezkedtek el és kisebb stabilitással voltak jellemezhetők.

***In vitro* hatóanyagfelszabadulás vizsgálata**

A polarizációs mikroszkópos, reológiai és termoanalitikai vizsgálatok eredményei alapján kijelenthető, hogy a vizsgált tenzid-olaj keverékek alkalmasak *in situ* gélesedő terápiás rendszerek formulálására. Annak érdekében, hogy az összetételeket ilyen szempontból is vizsgálhassam, metronidazol-benzoátot oldottam fel a vízmentes mintákban, majd a hatóanyagfelszabadulás mértékét *in vitro*, vertikális diffúziós cella segítségével vizsgáltam. Az alkalmazott hatóanyagot széles körben használják a periodontális tasakban elszaporodó anaerob baktériumok által okozott periodontitis kezelésére. Meglehetősen rossz oldékonyági jellemzői ellenére a hatóanyagot 3,5 % töménységben sikerült a tenzid-olaj vízmentes keverékében feloldani. Összehasonlításként olajos és vizes közegű rendszereket is előállítottam semleges olaj, izopropil-mirisztát és hidroxietilcellulóz nyák

(Cellosize QP 300, 3 %) felhasználásával, melyek a hatóanyagot 3,5 %-ban szuszpendált állapotban tartalmazzák (V-VII rendszer). A hatóanyagfelszabadulást ezeknél a rendszereknél is vizsgáltam. Metronidazol-benzoát felszabadulása a különböző mintákból jó közelítéssel leírható az alábbi egyenlettel:

$$M_t/M_\infty = kt^n \quad (1)$$

Az n hatványkitevő értéke hasznos információt nyújt a hatóanyagfelszabadulás kinetikájáról. Az I-IV rendszerek esetében n értéke 0,8251 és 1,2593 közé esett jelezve, hogy ezeknél a rendszereknél a hatóanyagfelszabadulás nem diffúzió által kontrollált. Ez nem meglepő, ha figyelembe vesszük e rendszerek vizes környezetben mutatott viselkedését. A hatóanyag liberációja két egymástól független mechanizmus: a Fick-féle diffúzió és a vízfelvétel eredménye. Az V-VI rendszereknél az n kitevő értéke megközelítőleg 1,0 volt, következésképpen a hatóanyagfelszabadulás sebessége független volt az időtől. Ez a viselkedés nulladrendű kinetikának felel meg. A VII-es összetétel esetében Fick-féle diffúzió és duzzadás kölcsönhatása figyelhető meg.

Az eredmények alapján állítható, hogy a vízfelvétel által okozott ellenirányú áramlás ellenére az *in situ* gélesedő rendszerekből a metronidazol-benzoát mintegy egy nagyságrenddel nagyobb mértékben szabadult fel, mint az olajos és vizes szuszpenziókból. A Cremophor EL-t tartalmazó mintákból a hatóanyag 34,39 (SD=±1,21) és 38,46 %-a (SD=±0,19), míg a Cremophor RH40 tartalmúakból 49,59 (SD=±3,98) és 49,68 %-a (SD=±1,01) szabadult fel a felhasznált olaj típusától függően. Kijelenthető, hogy az olajokkal szemben az alkalmazott tenzidek jelentős ($p<0,05$) hatást gyakoroltak a hatóanyagfelszabadulás mértékére. Megpróbáltam összefüggést találni a reológiai vizsgálatok és a hatóanyagfelszabadulás eredményei között. A felszabadult hatóanyag mennyiségét a szerkezeti viszkozitás függvényében ábrázolva lineáris összefüggést kaptam. A hatóanyagfelszabadulás mértékét jelentős mértékben befolyásolta az alkalmazott tenzidek anyagi minősége, mivel eltérő reológiai viselkedéssel jellemezhető rendszereket képeznek.

Módosított Kirby-Bauer korong diffúzió

A módosított Kirby-Bauer korong diffúziós vizsgálatok során *Fusobacterium varium* (ATCC 27725) baktériumtörzset használtam. A *Fusobacterium* fajok fontos szerepet

játszanak a különböző periodontális betegségek kialakulásában. A mérések során vizsgáltam a gátlási zóna átmérőjének változását a víztartalom függvényében. Az eredmények alapján megállapítható, hogy a víztartalom növekedésével lineárisan nőtt a kialakult gátlási zónák átmérője. Ez a jelenség valószínűleg a vízfelvétellel van összefüggésben, melynek mértéke csökken a víztartalom növekedésével. Továbbá az eredmények összhangban vannak az *in vitro* hatóanyagfelszabadulás eredményeivel: a Cremophor RH40 esetén a gátlási zónák átmérője szignifikánsan nagyobb volt ($p < 0,05$), mint a Cremophor EL esetén.

ÖSSZEFOGLALÁS

Kísérleti munkám célja *in situ* gélesedő terápiás rendszerek előállítása és vizsgálata volt. Eredményeim az alábbiakban foglalom össze:

- A vizsgált tenzidek (Cremophor EL, Cremophor RH40) és olajok (semleges olaj, izopropil-mirisztát) 4:1 arányú keverékei vízfelvétel hatására liotróp folyadékkristályos fázist képeznek.
- A vízfelvétel vizsgálatainak eredményei alapján látható, hogy a felvett víz mennyisége, illetve a felvétel sebessége függ az alkalmazott tenzid anyagi minőségétől.
- A polarizációs mikroszkópos vizsgálatok kimutatták, hogy a 10 %-40 % víztartalmú minták rendelkeztek optikailag anizotróp viselkedéssel. A víztartalom növekedésével lamelláris, hexagonális majd izotróp gél fázis alakult ki.
- A fázisátalakulásokat a reológiai és termoanalitikai mérések is megerősítették. A fázisátalakuláshoz kapcsolódó az elasztikus-plasztikus viselkedésben bekövetkező változást oszcillációs reológiai vizsgálatokkal mutattam ki. A szabad és kötött víz arányát DSC mérésekkel határoztam meg. A szabad víz megjelenése 30 % víztartalomnál összhangban van az itt bekövetkező lamelláris-hexagonális fázisátalakulással. A tenzidmolekulák telítése után és 80 % víztartalom alatt a hidratburkot képző kötött víz mennyisége gyakorlatilag állandó volt. 80 % víztartalom fölött a tenzidmolekulákhoz kötött víz mennyiségének csökkenése azzal magyarázható, hogy ezek a minták már a kolloid rendszerek határán helyezkedtek el és kisebb stabilitással voltak jellemezhetők.

- Az *in vitro* hatóanyagfelszabadulási és mikrobiológiai vizsgálatok eredményei alapján kijelenthető, hogy a vizsgálat ideje alatt a hatóanyag jelentős mennyisége szabadult fel, valamint a tenzid anyagi minősége jelentős hatást gyakorolt a hatóanyagfelszabadulás mértékére. Lineáris összefüggést találtam a szerkezeti viszkozitás és a felszabadult hatóanyag mennyisége, valamint a kialakult gátlási zónák átmérője és a minták víztartalma között.

Következésképpen a vizsgált kis viszkozítású, gyógyszerészeti szempontból alkalmas komponenseket tartalmazó, vízmentes összetételek alkalmasnak tűnnek injektálható *in situ* gélesedő terápiás rendszerek előállítására.

ANNEX

Az értekezés alapját képező közlemények és előadáskivonatok

Közlemények:

- I. **A. Fehér**, E. Csányi, I. Csóka, Anita Kovács and I. Erős: Thermoanalytical investigation of lyotropic liquid crystals and microemulsions for pharmaceutical use.
J. Therm. Anal. Cal. 82 (2005) 507-512 IF: 1.478
- II. A. Kovács, I. Csóka, M. Kónya, E. Csányi, **A. Fehér** and I. Erős: Structural analysis of w/o/w multiple emulsions by means of DSC.
J. Therm. Anal. Cal. 82 (2005) 491–497 IF: 1.478
- III. **A. Fehér**, E. Csányi, I. Erős: In situ forming lyotropic liquid crystalline systems containing metronidazole-benzoate.
J. Drug Del. Sci. Tech. 15 (5) (2005) 343-346 IF: 0.585

Előadáskivonatok:

1. **A. Fehér**, E. Csányi, I. Erős: Drug containing lyotropic liquid crystals for the treatment of periodontitis. 14th Surfactants in Solution Symposium, Barcelona, Spain, Abstracts 235 (2002)
2. E. Csányi, M. Makai, **A. Fehér**, I. Erős: Lyotropic liquid crystals as drug delivery for poorly soluble drugs, 14th Surfactants in Solution Symposium, Barcelona, Spain, Abstracts 237 (2002)
3. **Fehér A.**: Periodontitis kezelésére szánt spontán képződő folyadékkristályos rendszerek előállítása. VI. Clauder Ottó emlékverseny, Budapest, Hungary, Abstracts 16 (2002)
4. **Fehér A.**, Csányi E., Erős I.: In situ képződő folyadékkristályos rendszerek fogászati alkalmazása. XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, Hungary, (2002)
5. Csányi E., **Fehér A.**, Erős I.: Tenzidekből felépülő kolloid rendszerek a gyógyszertechnológiában. XIV. Országos Gyógyszertechnológiai Konferencia, Hévíz, Hungary, (2002).
6. **Fehér A.**, Csányi E., Erős I.: Liotróp folyadékkristályos rendszerek hatóanyag-felszabadulásának és reológiai tulajdonságainak jellemzése. Congressus Pharmaceuticus Hungaricus XII, Budapest, Hungary, (2003)
7. E. Csányi, **A. Fehér**, E. Urbán, I. Erős: Side-specific drug delivery systems for the treatment of periodontal diseases. 6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Siófok, Hungary, Eur. J. Pharm. Sci. 25S1 S70 (2005)

8. **A. Fehér**, E. Csányi, I. Erős: Thermal and rheological analysis of lyotropic liquid crystalline systems. 6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Siófok, Hungary, Eur. J. Pharm. Sci. 25S1 S101 (2005)
9. A. Kovács, I. Csóka, M. Kónya, E. Csányi, **A. Fehér**, I. Erős: Structural analysis of w/o/w multiple emulsions by means of DSC. 6th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Siófok, Hungary, Eur. J. Pharm. Sci. 25S1 S135 (2005)